



ESCLEROSIS MÚLTIPLE



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Begoña Montero Salgado



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Esclerosis Múltiple

Revisión bibliográfica

Autora: Begoña Montero Salgado

Tutora: Livia Carrascal Moreno

Dpto. Fisiología

En Sevilla, Facultad de Farmacia 1-5 julio 2019

RESUMEN

La **esclerosis múltiple (EM)** es una de las enfermedades más comunes a nivel del sistema nervioso central (SNC). Es una enfermedad autoinmune inflamatoria desmielinizante que afecta principalmente a las mujeres en edad fértil. Aunque su etiología es desconocida, hay diversos factores que aumentan la predisposición de adquirirla tales como el humo del tabaco, la susceptibilidad genética y la deficiencia de la vitamina D. Esta patología manifiesta diversos signos y síntomas en función de la zona del SNC que se encuentre afectada destacando trastornos visuales, motores, sensitivos... Se distinguen cuatro modalidades de EM: EM recidivante- remitente (85% de los casos), EM progresiva secundaria, EM progresiva primaria y EM progresiva- recidivante (poco común). El diagnóstico de la EM es clínico. No obstante, cada vez tiene más relevancia las pruebas complementarias como el análisis del líquido cefalorraquídeo, las pruebas de imagen y los potenciales evocados. No existe cura, evoluciona de forma crónica, pero ante esto se disponen de diversos tratamientos en función del nivel de discapacidad que presente el paciente con la idea de mejorar la calidad de vida. Para prevenir y reducir el número de brotes en la EM recurrente- remitente son utilizados como fármacos de primera línea: los interferones y el acetato de glatiramer. El embarazo, lejos de estar contraindicado en mujeres con EM parece ser un factor protector, aunque es imprescindible suspender el tratamiento durante la gestación. Debido a la gran discapacidad que produce esta enfermedad entre los adultos jóvenes y a su gran incidencia, es preciso seguir investigando y crear nuevas líneas de investigación para poder encontrar nuevas y mejores terapias que garanticen la calidad de vida de todos estos pacientes.

Palabras claves: desmielinización, esclerosis múltiple, tratamiento, patogenia.

ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
BOC	Bandas oligoclonales
EM	Esclerosis Múltiple
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EMCD	EM clínicamente definida
EMCP	EM clínicamente probable
EMDAL	EM definida con apoyo de laboratorio
EMPAD	EM probable con apoyo de laboratorio
EMPP	EM Progresiva primaria
EMPR	EM Progresiva - recidivante
EMRR	EM Recidivante - remitente
EMPS	EM progresiva secundaria
Gd	Gadolinio
IFN	Interferón
LB	Linfocitos B
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LT	Linfocitos T
RM	Resonancia magnética
SDA	Síndrome desmielinizante aislado
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
4. RESULTADO Y DISCUSIÓN	8
4.1. Epidemiología, etiología y patogénesis de la esclerosis múltiple	8
4.2. Clínica	13
4.3. Diagnóstico	16
4.4. Tratamiento	19
4.4.1. Tratamiento de las exacerbaciones o brotes	19
4.4.2. Tratamiento sintomático.....	20
4.4.3. Tratamiento modificador de la enfermedad.....	20
4.4.4. Tratamiento rehabilitador.....	23
4.5. Embarazo y EM	23
4.5.1. Tratamiento de la EM durante el embarazo	25
5. CONCLUSIONES.....	27
6. BIBLIOGRAFÍA	28

1. INTRODUCCIÓN

El **sistema nervioso** es un entramado de miles de millones o billones de células unidas entre sí de una manera organizada cuyo objetivo principal es la regulación y el control rápido de prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo. Desde el punto de vista funcional el sistema nervioso se divide en: i) sistemas sensitivos, que son los que se encargan de adquirir y procesar la información de nuestro entorno, ii) sistemas motores que son los que responden a la información sensitiva generando movimientos y otras conductas y iii) sistema de asociación que son los que se encargan de las funciones encefálicas más complejas. Como se muestra en la figura 1, anatómicamente el sistema nervioso se clasifica en sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP) (Purves, 2006).

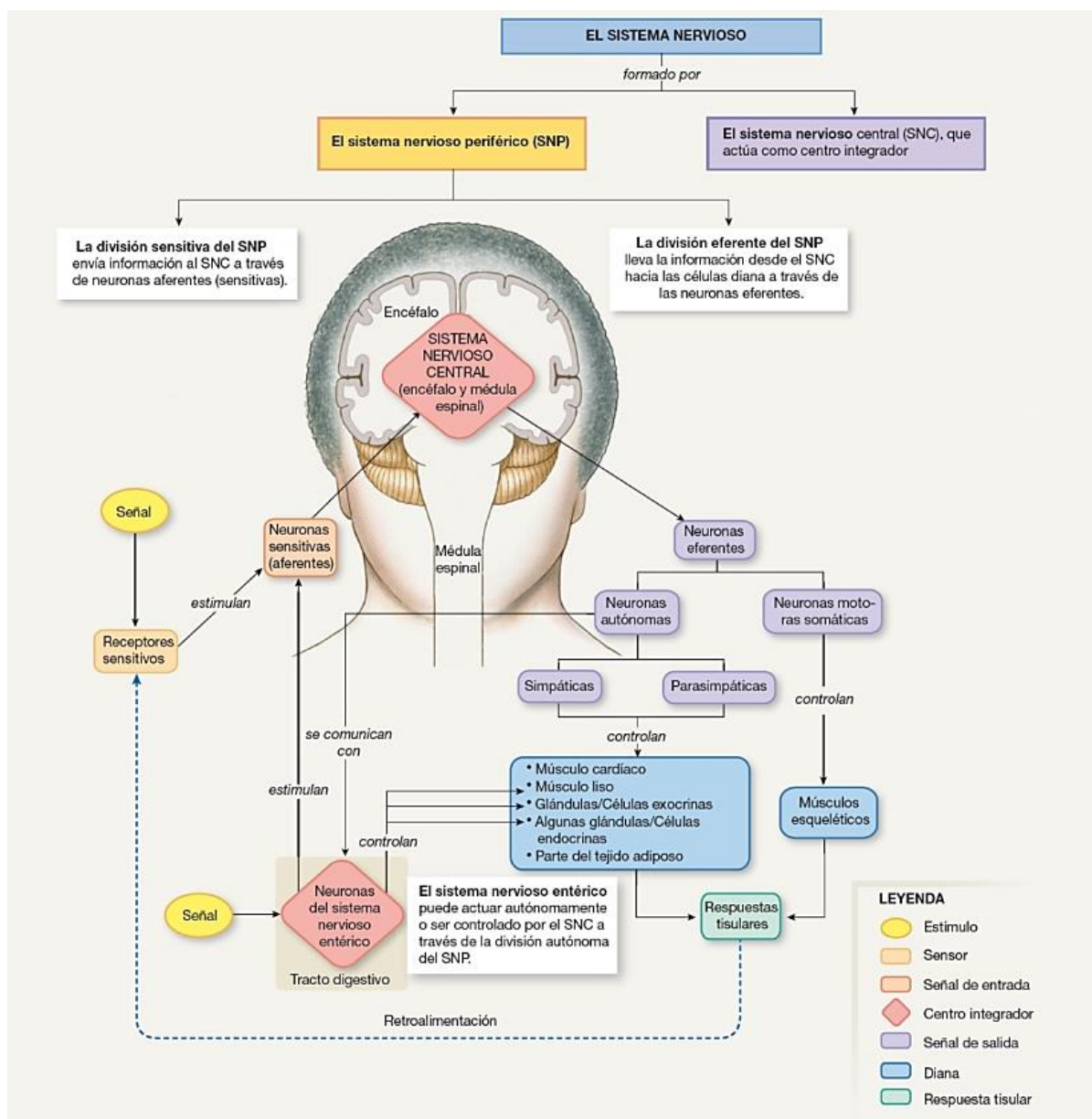


Figura 1. Organización del Sistema Nervioso. Imagen ilustrando la división anatómica del sistema nervioso en sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP) (Silverthorn, 2013).

El SNC comprende el encéfalo (hemisferios cerebrales, diencefalo, cerebelo y tronco del encéfalo) y la médula espinal. El SNP está constituido por las neuronas sensitivas aferentes, que conectan los receptores sensitivos que se encuentran situados por todo el cuerpo (externos e internos) con circuitos de procesamiento relevantes que se encuentran en el SNC y las neuronas eferentes que mandan información desde el SNC al resto del organismo (Purves, 2006; Silverthorn, 2013).

El tejido nervioso está formado por las neuronas y por la neuroglia o glía. La glía, más abundantes que las neuronas, son células no excitables a las que en un principio solo se les atribuyó función de sostén pero que en la actualidad se sabe que tienen funciones indispensables para el correcto funcionamiento del sistema nervioso. Existen distintos tipos de células gliales tanto en el SNC como en el SNP y que se encuentran resumidas en la figura 2.

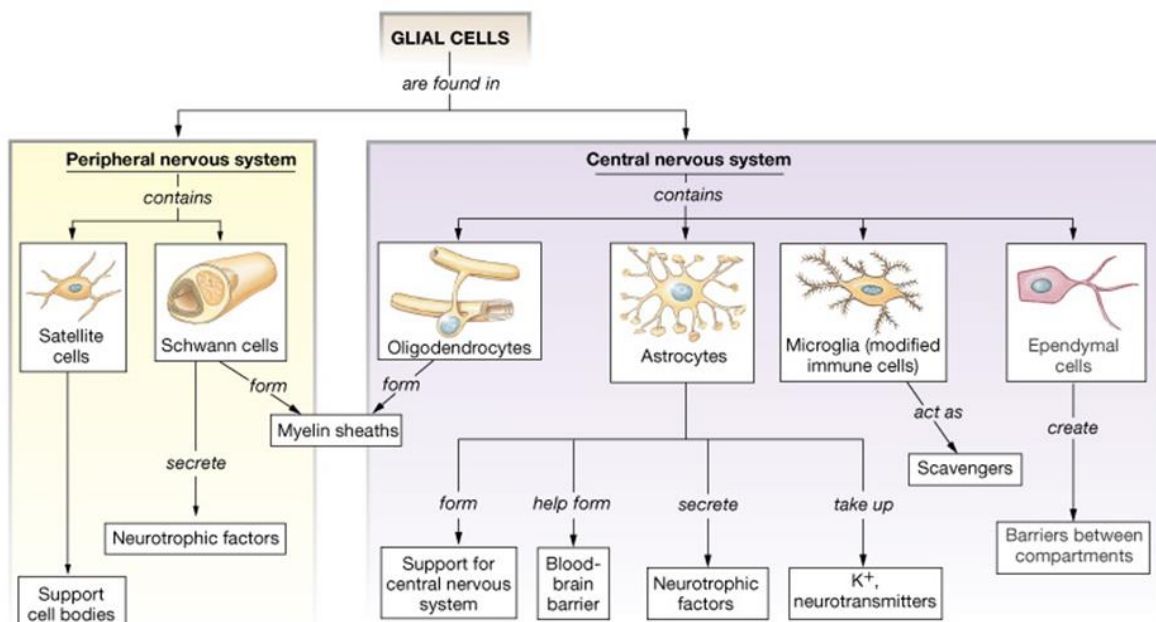


Figura 2. Células gliales. Imagen mostrando los distintos tipos de células gliales presentes en el SNC y en el SNP y sus principales funciones (Silverthorn, 2013).

Las más importantes dentro del SNC son: i) astrocitos que son células que se caracterizan por unas prolongaciones muy elaboradas que le confieren un aspecto estrellado y cuya principal función es mantener un entorno neuroquímico apropiado para la correcta transmisión sináptica, además de proveer de forma optimizada los nutrientes a las neuronas y de mantener el pH extracelular, ii) oligodendrocitos que son los encargados de sintetizar las vainas de mielina que envuelven los axones del SNC acelerando la transmisión del impulso eléctrico y que comentaremos con mayor profundidad más adelante, iii) microglía que se relacionan funcionalmente con los macrófagos de tejido periférico y por tanto tienen principalmente una

función de defensa, iv) células endoteliales cuya función principal es la de facilitar el intercambio y circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante la formación de una barrera epitelial selectivamente permeable. Respecto al SNP, las células gliales más importantes son las células de Schwann cuya función es similar a los oligodendrocitos y las células satélites que constituyen células de sostén que rodean los cuerpos ganglionares (González et al., 2007; Purves, 2006).

Las neuronas constituyen las unidades funcionales del sistema nervioso. Son células excitables cuya función es la transmisión del impulso nervioso a larga distancia, la transmisión de la información entre células. La organización celular básica de las neuronas es parecida al resto de células, sin embargo, presentan una morfología característica que las hace óptimas para el proceso de comunicación intercelular. Así, las neuronas desde el punto de vista anatómico presentan: i) un soma o cuerpo neuronal que es donde se encuentra el núcleo de las células y sus orgánulos para dirigir la actividad celular ,ii) dendritas que son prolongaciones delgadas y ramificadas que surgen del soma y que son la diana primaria de las aferencias sinápticas desde otras neuronas integrando posteriormente la información recibida, iii) axón que es una extensión o prolongación del cuerpo de las células neuronales que surge a partir de una región especializada del soma llamada como axónico. Los axones se pueden proyectar a muy larga distancia y su principal función es transmitir las señales eléctricas de salida desde el centro integrador de las neuronas hasta el extremo distal del axón o terminal axónico donde serán convertidas en la mayoría de los casos en señales químicas en forma de neurotransmisores (Figura 3).

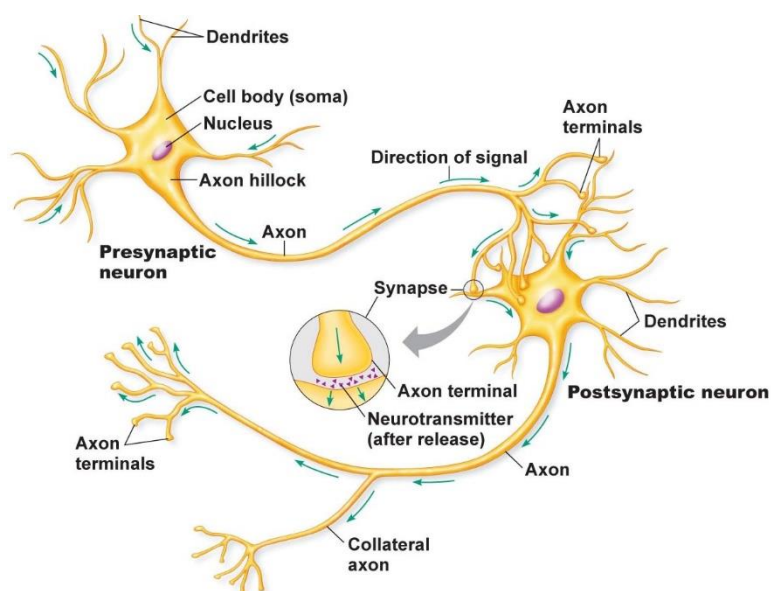


Figura 3. Estructura y función de las neuronas. Dibujo esquemático de la estructura de la neurona representan el soma, las dendritas y el axón y reflejando su función de transmisión del impulso eléctrico (Stanfield, 2007).

Para un correcto funcionamiento del sistema nervioso la velocidad de conducción del impulso nervioso a través de los axones debe de ser preciso y rápido. Para que la propagación de los potenciales de acción a través del axón sea óptima el axón debe de tener o bien un diámetro muy grande o bien tener una resistencia de membrana muy alta para que la fuga de corriente a través de la misma sea mínima y se desplace de este modo más rápidamente el potencial de acción. Los animales vertebrados para aumentar la velocidad de conducción han seguido principalmente la segunda estrategia a diferencia de los invertebrados. Así, nuestras neuronas consiguen conducir rápidamente la información eléctrica en forma de potenciales de acción gracias a que sus axones se rodean de las llamadas vainas de mielina (Boullerne, 2016; Purves, 2006; Silverthorn, 2013; Stanfield, 2007). Los axones mielínicos no presentan todo su axón rodeado de vainas de mielina, sino que presentan pequeñas secciones desnudas llamadas nodos de Ranvier que alternan con grandes extensiones del axón cubierto por dichas vainas. La mielina, lo que hace es impermeabilizar la membrana a los iones de forma que evita el flujo de iones fuera del citoplasma en esas zonas y hace que la despolarización iniciada en el cono axónico se propague rápidamente por esas zonas. Así, cuando el potencial de acción va avanzando por el axón, va pasando alternativamente por zonas mielinizadas y por los nodos de Ranvier que son la única zona donde existen canales dependientes de voltaje. La presencia de estos nódulos permite una conducción saltatoria y, por lo tanto, un aumento en la velocidad de conducción del potencial de acción alcanzado velocidades de hasta 150 m/s mientras que los axones amielínicos como mucho podrían hacerlo a 10 m/s (Figura 4) (Boullerne, 2016; Purves, 2006).

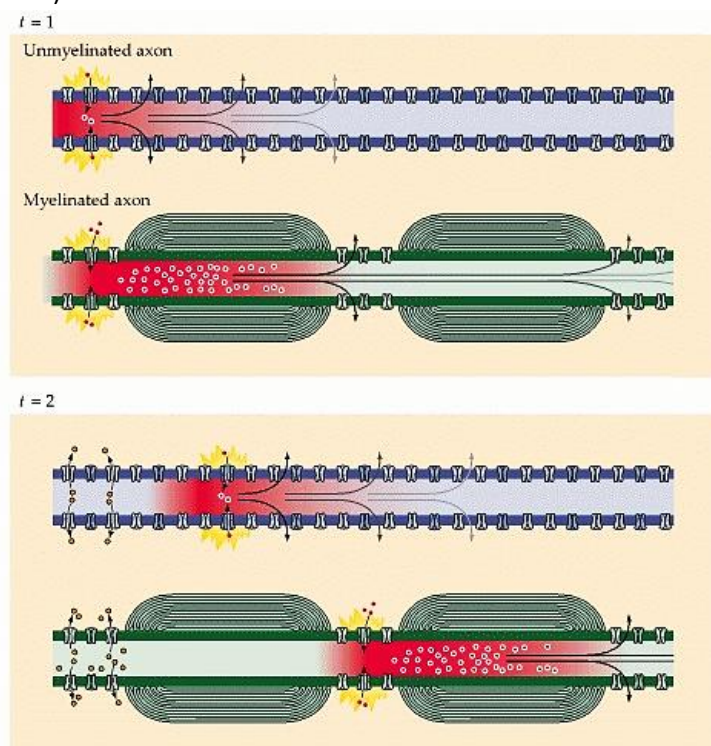


Figura 4. Propagación del potencial de acción en axones mielínicos y no mielínicos. Figura ilustrando como la conducción saltatoria producida en axones mielínicos es mucho mayor que en axones no mielínicos del mismo diámetro (Purves, 2006).

Las vainas de mielina como comentamos anteriormente están formadas por los oligodendrocitos en el SNC y por las células de Schwann en el SNP. El proceso de mielinización es un proceso que se produce en gran parte en la etapa postnatal pero que continúa en la etapa adulta. Si nos centramos en el SNC, esta plasticidad en el proceso de mielinización no parece que se deba a que los oligodendrocitos regeneren sino más bien a un proceso de modificación por parte de los oligodendrocitos maduros o de intercambio de sustancias entre los oligodendrocitos y las vainas de mielina (Alkass et al., 2014). Se sabe que un mismo oligodendrocito es capaz de mielinizar entre 30 y 50 axones y además son células con una capacidad de regeneración muy limitada, por lo que la lesión de sólo unos pocos oligodendrocitos podría originar una zona de desmielinización bastante amplia (Almeida and Lyons, 2017; Hirrlinger and Nave, 2014; De Robertis, 2004). La mielinización es importante no sólo para aumentar la velocidad de conducción axonal mediante la conducción saltatoria (Figura 5) sino también para mantener la integridad de la estructura axónica por lo que cualquier alteración en este proceso supondría graves fallos en el proceso de transmisión del impulso eléctrico y comunicación celular (Alkass et al., 2014).

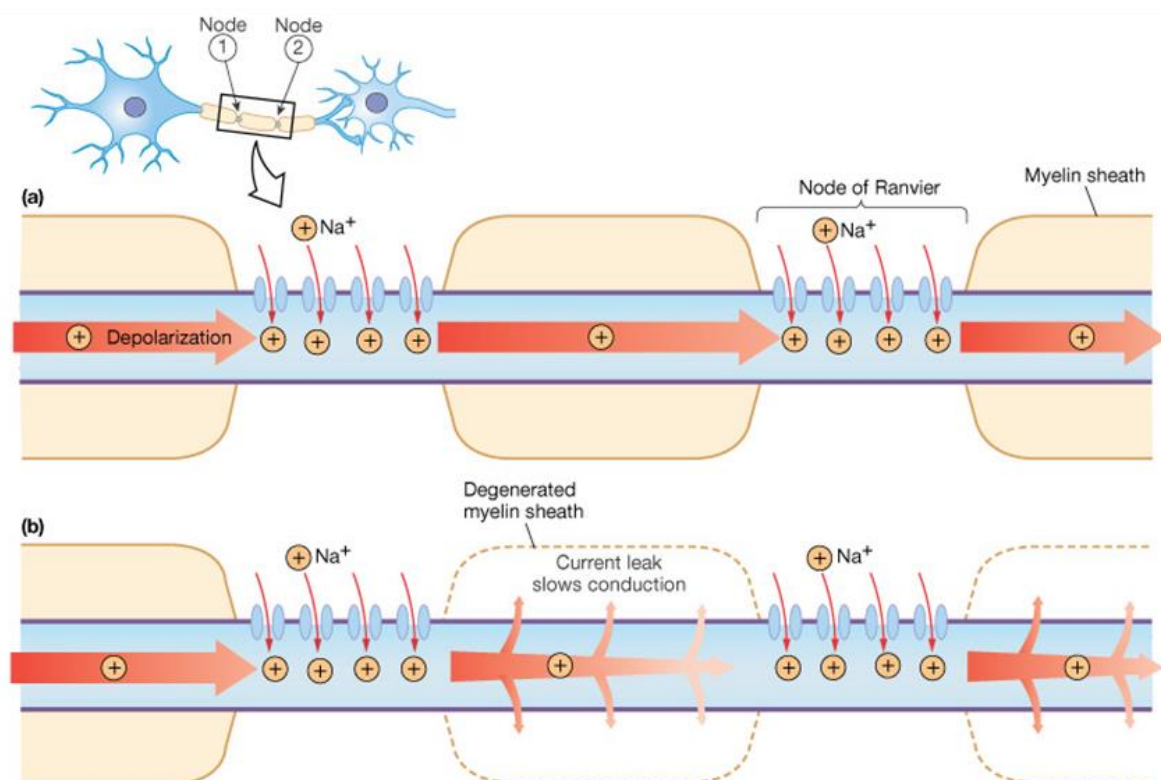


Figura 5. Consecuencias de la degeneración de la vaina de mielina. Imagen ilustrando como al degenerar las vainas de mielina la conducción se enlentece a consecuencia de la fuga de corriente que se produce en las zonas que previamente estaban aisladas por las vainas de mielina (Silverthorn, 2013).

Las enfermedades de la mielina se dividen en enfermedades desmielinizantes o mielinoclasticas, en las que la mielina normal es destruida y dismielinizantes o leucodistrofias caracterizadas por desórdenes genéticos que conllevan a la producción de capas de mielina imperfectas. Centrandonos en las enfermedades desmielinizantes, y más concretamente en las desmielinizantes del SNC, se puede decir que constituyen un grupo de patologías con etiología autoinmune e inflamatoria idiopática dirigida contra la mielina. Estas enfermedades presentan, al menos a largo plazo, manifestaciones muy diversas que incluyen déficits sensoriales, motores y cognitivos puesto que las vainas de mielina están presente en los axones de todo tipo de neuronas y el cerebro tiene capacidad limitada para realizar la remielinización axonal y regenerar los oligodendrocitos (Chen and Glover, 2016).

La desmielinización en estas enfermedades puede ser:

- **Desmielinización primaria**, cuando hay una lesión directa sobre los elementos de la mielina: vaina y oligodendrocitos. En estos casos existe una preservación relativa del resto de componentes del sistema nervioso, aunque el axón también puede estar comprometido.
- **Desmielinización secundaria**, cuando la lesión ocasiona un daño axonal o neuronal: alteración axón- glía (esencial en la mielinización normal).

La enfermedad desmielinizante más representativa es la **Esclerosis Múltiple (EM)**. Esta enfermedad es la causa más común de discapacidad entre los adultos jóvenes (Milo and Miller, 2014) y la más estudiada, sin embargo, aún no se conoce con exactitud ni su etiología ni los mecanismos por los que se produce la degradación de la vaina de mielina. El inicio de la enfermedad cursa con alteraciones neurológicas recurrentes pero reversibles. Pese a esto, con el paso del tiempo el declive neurológico es constante suponiendo una disminución manifiesta en la calidad de vida del paciente. Además, es una enfermedad para la que no existe cura hoy por hoy sino únicamente tratamientos sintomáticos que en el mejor de los casos alivian ciertos síntomas. Por todo ello es necesario seguir investigando tanto en los agentes que producen la enfermedad, como en los mecanismos patogénicos que la desencadenan para poder diseñar nuevas estrategias terapéuticas que consigan sino curar mejorar en gran medida la calidad de vida de estos pacientes.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la esclerosis múltiple. La idea fundamental es conocer los aspectos generales de esta patología cuya prevalencia actualmente está en aumento.

Para ello fijaremos los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar la etiología, epidemiología y patogenia de la EM.
2. Conocer y describir la clasificación de la EM en función de su evolución (aspectos clínicos).
3. Conocer y describir el diagnóstico de la EM.
4. Investigar acerca de las estrategias terapéuticas que se están utilizando para el tratamiento de la EM.
5. Investigar las consecuencias de la EM durante el embarazo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo bibliográfico he consultado libros de texto y artículos científicos. Estos artículos los he obtenidos de bases de datos tales como: Pubmed, Google Scholar Citations, Annals of Neurology, Elsevier y Fama+ (acceder a revistas y libros de manera gratuita).

Las palabras claves que he tenido en cuenta a la hora de realizar la búsqueda han sido: Multiple sclerosis, demyelinating diseases, epidemiology, pathogeny, diagnosis y treatment. Al realizar la búsqueda se han utilizado los filtros de:

- Article types: review
- Publication dates: la búsqueda se ha centrado en las referencias más actuales (salvo en alguna información donde no han podido cumplirse porque no se dispone de actualizaciones recientes)
- Text availability; seleccionando free full text y full text para poder leer todo el artículo completo

Los principales criterios de exclusión han sido la imposibilidad de descarga y lectura online de muchos artículos (puesto que requerían de registro y pago) y el idioma de algunos artículos (ya que tenían un vocabulario complejo de entender).

4. RESULTADO Y DISCUSIÓN

4.1. Epidemiología, etiología y patogénesis de la esclerosis múltiple

En 2008, la Organización Mundial de la Salud publicó un Atlas "Multiple Sclerosis resources in the World" que incluyó datos epidemiológicos. El estudio se realizó en base a cuestionarios realizados por casi el 90% de los países del mundo. Los datos fueron analizados y los países agrupados por ubicación geográfica. La **prevalencia** en el mundo actualmente es de 30 casos por cada 100.000 habitantes. La media estimada de prevalencia es mayor en Europa (80 por 100.000), seguido del Mediterráneo Oriental (14,9), América (8,3), Pacífico Occidental (5), Suroeste- Asia (2,8) y África (0,3) (Figura 6). La **incidencia** a nivel global es 2,5 casos por 100.000 habitantes siendo la media estimada de incidencia mayor en Europa (3,8 por 100.000) siguiéndole el Mediterráneo Oriental, las Américas y el Pacífico Occidental. Este estudio confirma definitivamente que la EM es una enfermedad global y no una enfermedad exclusiva de los países más desarrollados del "norte" y "occidente" (Organization, 2008).

El curso clínico de la enfermedad varía entre mujeres y hombres siendo en las mujeres más incidente como en la mayoría de los casos en los que se desarrolla una enfermedad de carácter autoinmune. Hay que destacar también que en la raza blanca es donde se hay mayor número de casos de dicha enfermedad.

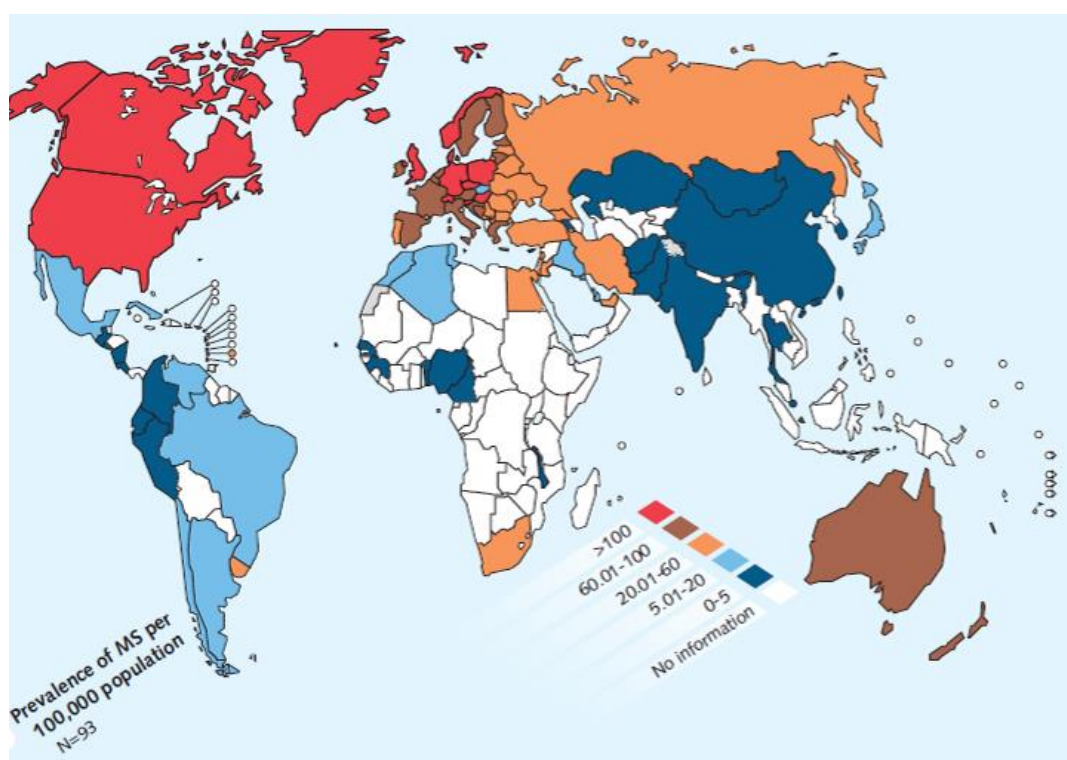


Figura 6. Prevalencia global de EM. El mapa del mundo muestra la prevalencia por colores por 100.000 habitante. En este mapa se muestra una mayor prevalencia en los países del hemisferio norte. Las áreas en blanco indican países en los que no se puede recopilar información (Organization, 2008).

Los primeros síntomas suelen aparecer entre los 20 y 40 años de edad, pero la enfermedad no es diagnosticada hasta más adelante. La falta de diagnóstico es debido a la ausencia de pruebas diagnósticas específicas y la naturaleza de la propia enfermedad.

A nivel mundial, el rango de edad de aparición de los síntomas es de entre 25,3 y 31,8 años con una edad media de inicio de 29,2 años. La edad media de inicio es más baja en el mediterráneo (26,9), seguido de Europa (29,2), África (29,3), América (29,4) y el sudeste de Asia (29,5). Estos últimos tienen una media de inicio similar siendo aún más alta en el Pacífico Occidental (33,3) (Figura 7) (Organization, 2008).

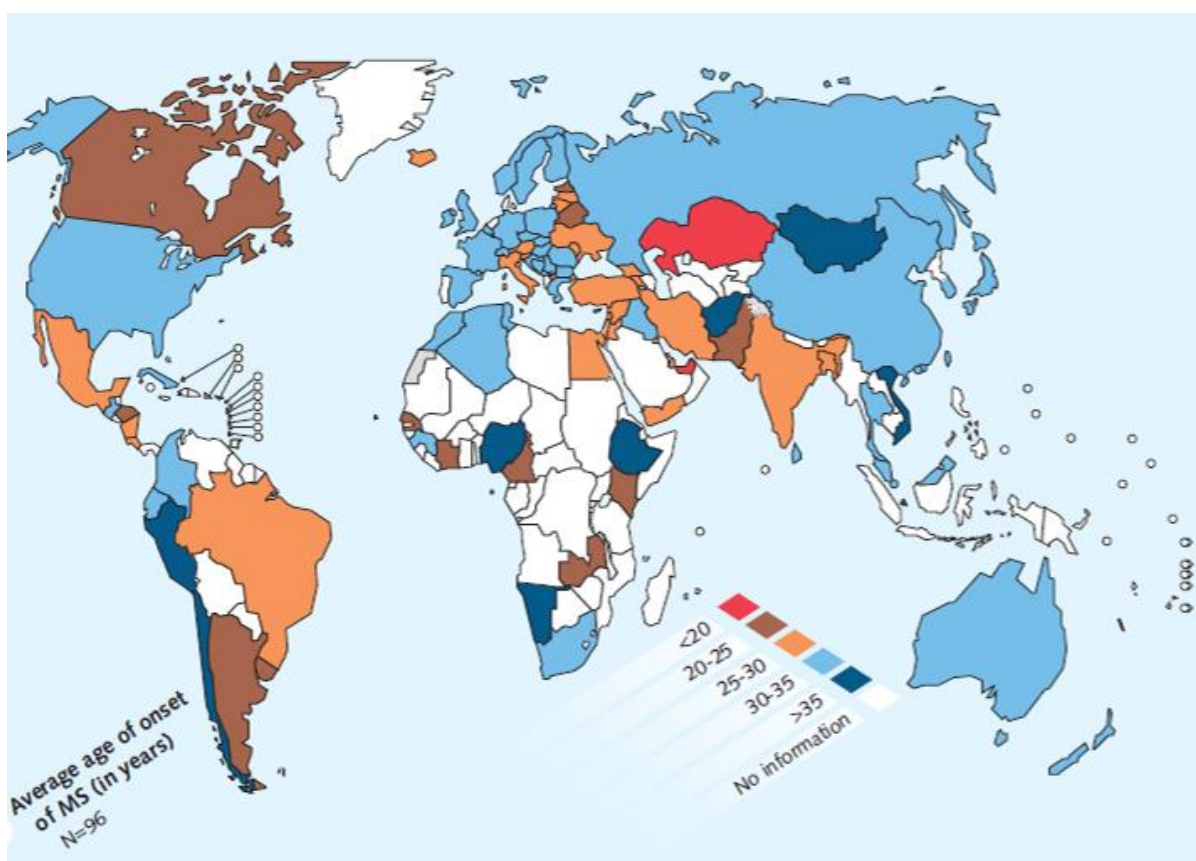


Figura 7. Edad media de inicio de EM (en años). Mapa mostrando la edad media del comienzo de los síntomas de la EM en regiones distintas del mundo (Organization, 2008).

La **etiología** es compleja, y a pesar de que no se conoce aún la causa exacta de la EM, los investigadores piensan que la desmielinización es el resultado de una respuesta anormal del sistema inmunológico provocado por un efecto autoinmune del organismo. Aún se desconoce el mecanismo de acción por el cual nuestro sistema inmune lleva a cabo este proceso, pero a pesar de esto, los científicos coinciden en que las causas etiológicas de esta enfermedad son debido a varios factores. Entre los factores etiológicos identificados que juegan un papel

importante en la EM se encuentran; i) susceptibilidad genética y origen étnico, ii) factores ambientales (tabaco) iii) infección viral; especialmente el virus de Epstein Barr, iv) baja exposición solar (insuficiencia de vitamina D), v) sexo femenino (Martínez-Altarriba et al., 2015a; Domínguez-Moreno et al., 2014; Río and Montalbán, 2014). Es importante destacar que muchos de estos factores de riesgo son modificables, y como tales, merecen una atención adecuada en el proceso de maximizar los resultados favorables de la EM.

La participación **genética** en la etiología de la EM es un factor clave. Existe un riesgo de 15 a 25 veces más de padecer la enfermedad si el paciente tiene familiares de primer grado con EM. El riesgo aumenta un 20% si ambos padres la padecieran. Aproximadamente un 15% de los pacientes con EM tienen al menos un familiar con dicha enfermedad. La asociación genética en la EM viene derivada de las múltiples interacciones entre genes polimórficos siendo el gen HLA-DRB1 el factor genético más fuerte identificado en la susceptibilidad a la EM (Domínguez-Moreno et al., 2014; Río and Montalbán, 2014). El rol del origen **étnico** también es importante en el desarrollo de EM. Las personas afroamericanas tienen un riesgo menor del 40% que las personas blancas, además las poblaciones de nativos americanos, mexicanos, puertorriqueños y japoneses también presentan bajo riesgo y en la población china y filipina existe una ausencia total de la enfermedad por lo que seguramente esté genéticamente determinado (Kurtzke et al., 1979). Por otro lado, se han estudiado un gran número de agentes **ambientales**, pero a pesar de esto nunca han sido confirmadas a excepción del humo del tabaco. Hay estudios que demuestran un incremento en la tasa de incidencia del 50-60% de EM en los fumadores a diferencia de los no fumadores (Río and Montalbán, 2014). Estudios adicionales sugieren que la exposición al humo del tabaco se está convirtiendo en un factor de riesgo ambiental viable para la EM que contribuye tanto al aumento de la susceptibilidad a la enfermedad como a un avance más rápido de la misma (Wingerchuk, 2012). Entre los posibles agentes **infecciosos** ha sido descrito el virus Epstein- Barr (VEB) por tener una asociación con el desarrollo de la EM. Cerca del 100% de los pacientes adultos con EM son seropositivos para este virus comparado con el 90% de los controles. Varios estudios realizados en niños, también han descrito una asociación con el VEB (Domínguez-Moreno et al., 2014; Río and Montalbán, 2014). Por otro lado, otros estudios han puesto en relieve la relación entre los valores de **vitamina D** y el riesgo de EM (Figura 8A). La vitamina D es una vitamina liposoluble y se obtienen principalmente de manera indirecta de la luz UV. Cuando la radiación UV incide sobre la piel convierte el 7-dehidrocolesterol en colecalciferol (vitamina D3). Luego es transportada por diversas proteínas y sufre dos hidroxilaciones; la primera en el hígado y la segunda en el riñón hasta obtener el calcitriol, la forma activa de la vitamina D (también conocido como 1,25- dihidroxicolecalciferol)

como se muestra en la figura 8B (Zahoor and Haq, 2017). La deficiencia de la vitamina D es una de las causas más estudiadas, ya que la mayoría de los países de alto riesgo se encuentran en áreas de baja exposición solar. Varios estudios recientes confirman que el aumento de la exposición solar y por tanto los altos niveles de vitamina D está asociado a un menor riesgo de EM especialmente si ocurrió durante la infancia y la adolescencia. No obstante, el riesgo de la EM podría estar relacionado directamente con la propia luz solar y no con el déficit de la vitamina D (Alharbi, 2015). A pesar de estas suposiciones se necesitan estudios que evalúen los niveles séricos de vitamina D o la ingesta de la misma para determinar si la deficiencia de la vitamina D es un factor de riesgo modificable para la EM (Lucas et al., 2011). Por lo tanto, las personas que están en riesgo, por ejemplo, familiares de primer grado o pacientes con un solo ataque desmielinizante, deben someterse a pruebas para detectar sus niveles deficientes de vitamina D. Por otro lado, los pacientes con EM tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D debido por ejemplo a la falta de movilidad, a la ausencia de exposición solar, al uso de corticoides... Estos pacientes se caracterizan también porque son susceptibles a padecer osteoporosis. Por lo tanto, los niveles de vitamina D deben determinarse y la deficiencia tratarse (Alharbi, 2015; Castillo-Álvarez et al., 2018; Langer-Gould et al., 2018; Va et al., 2018).

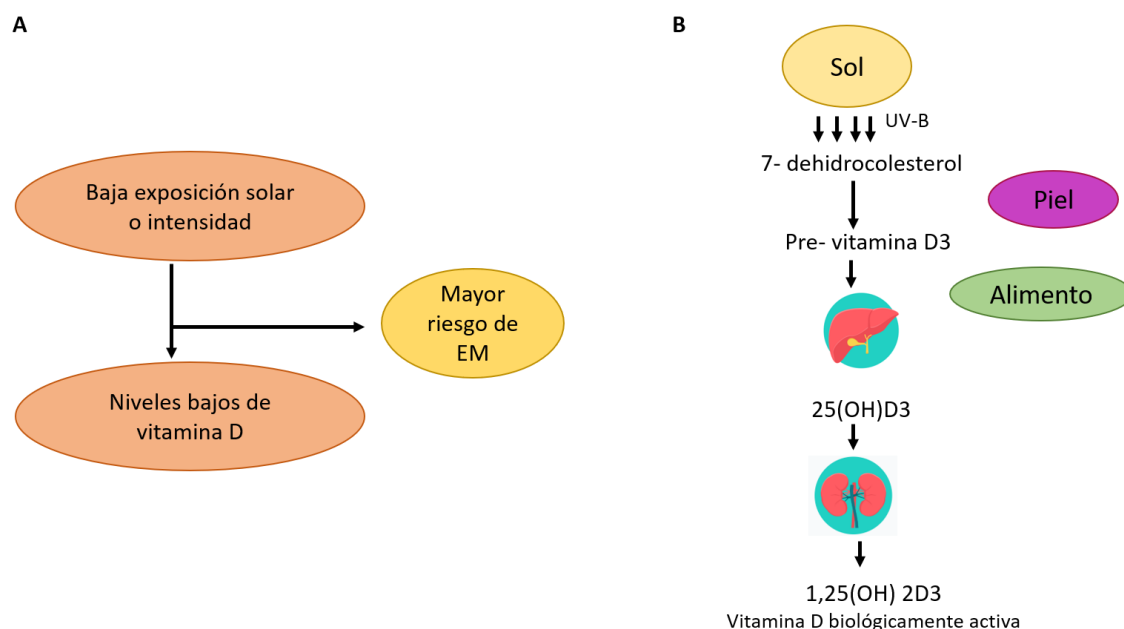


Figura 8. Relación entre EM y vitamina D. A: Ilustración gráfica de la asociación entre la exposición al sol, la vitamina D y el riesgo de EM. B: Vía biosintética de la vitamina D en humanos. Se sintetiza a partir de una serie de pasos donde está involucrado la luz UV, hidroxilaciones en el hígado y en el riñón (Zahoor and Haq, 2017).

Patogenia. Como bien sabemos, la EM es una enfermedad inflamatoria crónica desmielinizante del SNC caracterizada por la infiltración de linfocitos T (LT), linfocitos B (LB), macrófagos, célula natural killer (NK), desmielinización y daño axonal. Hay pruebas existentes entre la inducción y la permanencia de la enfermedad que apuntan que las células T-CD4+ autorreactivas tienen un papel importante. Estudios en modelos animales con EM han demostrado que el efecto de las subpoblaciones de células T- CD4+, Th1 y Th17 juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Estas subpoblaciones se han encontrado aumentadas en el SNC de los pacientes con EM, principalmente en el LCR y en el espacio perivascular (Dendrou et al., 2015; Teniente-Serra et al., 2017). También se han descrito expansiones oligoclonales de las células T- CD8+ activadas en las lesiones del SNC de la EM lo que indica su participación en la lesión del SNC. La implicación de los LB en la patogénesis de la EM es: producción de anticuerpos; inducción, mantenimiento y reactivación de las células T- CD4+; actuar como células presentadoras de antígenos; y productoras de citoquinas proinflamatorias. A continuación, se muestra una descripción esquemática de las funciones de las células inmunes en la patogénesis de la EM (Figura 9).

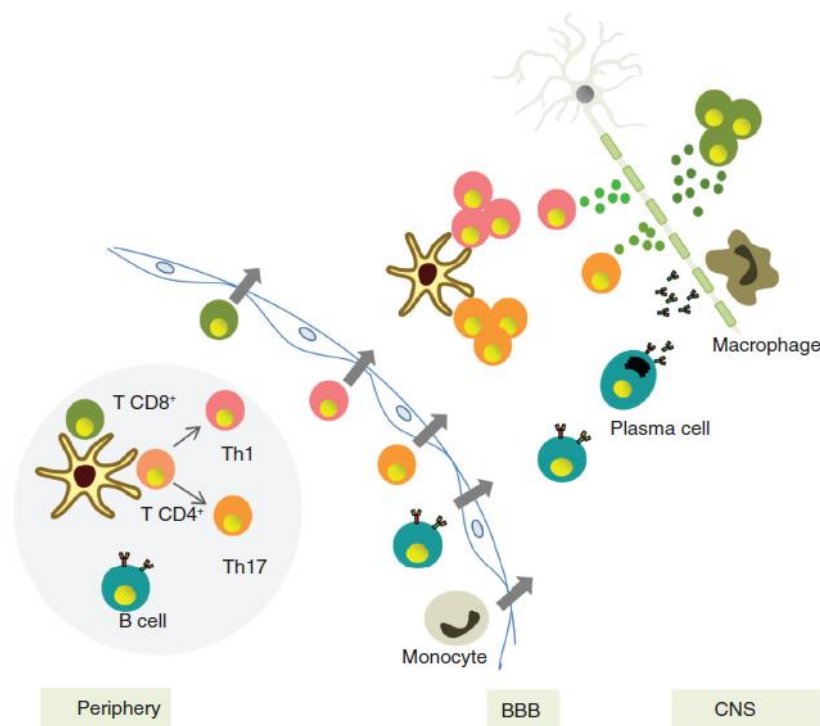


Figura 9. Patogenia de la EM. Las células T autorreactivas y las células B son activadas en los ganglios linfáticos periféricos donde se diferencian en células efectoras, células T- CD8+ y células T- CD4+ (Th1 y Th17). Las células activadas migran a través de la barrera hematoencefálica donde son activadas por las células presentadoras de antígenos de esa zona. Este proceso induce la producción de citoquinas y quimiocinas, facilitando la entrada de otros tipos de células de la sangre periférica. En el SNC, los macrófagos y las células T activadas atacan a los componentes de la mielina y liberan citoquinas que activan a las células B para que se conviertan en células plasmáticas y produzcan anticuerpos. Esto aumenta la respuesta inflamatoria y causa desmielinización y daño axonal (Teniente-Serra et al., 2017).

4.2. Clínica

El curso clínico varía mucho entre pacientes ya que depende de la zona del SNC donde se producen las lesiones desmielinizantes. Las manifestaciones se pueden iniciar de forma brusca e ir progresando gradualmente. A pesar de que la desmielinización puede ocurrir en cualquier localización del SNC, la sintomatología inicial suele ser siempre comparativamente limitada, siendo los más frecuentes la neuritis óptica, mielitis transversa y síndromes del tronco cerebral. En esta patología pueden encontrarse diferentes formas de manifestaciones lo que le permite tener un amplio abanico de signos y síntomas muy a menudo relacionado con la gravedad de la enfermedad (Sasso et al., 2019).

Como hemos dicho anteriormente, el **trastorno visual** más frecuente es la neuritis óptica. Se presenta aproximadamente en el 16% de los pacientes (Toro, 2000). Cursa con dolor ocular, pérdida de la agudeza visual, discromatopsia (dificultad para percibir o distinguir los colores) ... Éste fenómeno tiende a empeorar con el ejercicio y el calor (llamado fenómeno de Uthoff). Normalmente este hecho afecta a un sólo ojo y se acompaña de dolor orbitario que se incrementa con los movimientos oculares. Otra afectación ocular frecuente es la oftalmoplejía internuclear. Esta afectación se caracteriza porque al mirar a un lado el ojo que aduce no pasa de la línea media y el ojo que abduce muestra sacudidas nistagmoides (Hassen and Bhardwaj, 2013; Pericot and Montalbán, 2015).

Respecto a los **síntomas motores**, la pérdida de fuerza/ debilidad muscular es uno de los síntomas más frecuentes y puede manifestarse al inicio de forma poco intensa; simplemente con el esfuerzo o con un aumento de la temperatura ambiental. Este síntoma puede afectar a más de un miembro y suele empezar por las extremidades inferiores, aunque también puede darse en forma de debilidad facial. Estos síntomas varían de un paciente a otro y pueden caracterizarse por presentar debilidad motora que puede llegar a ser tan intensa que puede causar la deambulación en el paciente (Martinez-Altarriba et al., 2015a; Pericot and Montalbán, 2015).

No sólo hay afectación motora. Estos pacientes también experimentan **alteraciones sensitivas** (síntomas de inicio muy frecuentes). Se caracterizan por presentar parestesia (sensaciones de hormigueo) o disestesias (distorsión de la sensibilidad, especialmente el tacto) en uno o más miembros o en el tronco. Igualmente, la hipoestesia (disminución de la sensibilidad a los estímulos sensitivos) es frecuente incluso más que la afectación motora, aparece en una extremidad y rápidamente progresa (Martinez-Altarriba et al., 2015b, 2015a; Toro, 2000).

En el inicio de la EM, los **síntomas y signos cerebelosos** no son frecuentes, pero sí aparecen con frecuencia en la enfermedad de larga evolución o en la EM grave. Conduce a ataxia y temblores tanto de la cabeza como el cuerpo, incoordinación motora, inestabilidad de la marcha y habla escandida. Es una de las alteraciones más incapacitantes de la EM.

A parte de los síntomas nombrados anteriormente, se pueden añadir algunos más producidos por la **disfunción del tronco cerebral** tales como disartria, diplopía, disfagia o vértigo que pueden verse frecuentemente en el inicio de la enfermedad (Martínez-Altarriba et al., 2015a).

El **deterioro cognitivo** no suele ser una forma de inicio de la EM, pero sí es un síntoma muy prevalente que afecta en un 40-70% en etapas avanzadas. Se caracteriza por presentar alteraciones en la atención mantenida, fluencia verbal, razonamiento abstracto, resolución de problemas, memoria... no sigue un patrón uniforme. La depresión y la fatiga pueden afectar al rendimiento cognitivo. La fatiga es un síntoma frecuente en estos pacientes muy exacerbada por el calor (Martínez-Altarriba et al., 2015a).

En el curso de la patología, el 70% de los pacientes presentan **alteraciones vesicales** como alteraciones urinarias, vejiga espástica, vejiga flácida... incluso disinergia vesical (alteración más frecuente en EM): hay una falta de coordinación entre la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter vesical originándose un vaciado incompleto de la vejiga (incontinencia por contracción involuntaria de la vejiga). Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan **disfunciones sexuales**. El sexo masculino tiene generalmente disfunción eréctil con problemas de eyaculación, y las mujeres tienen anorgasmia y problemas en cuanto a la lubricación (Pericot and Montalbán, 2015; Toro, 2000)

Dada la amplia variedad de lesiones en el SNC, la lista de síntomas se alarga mucho más. La proporción de pacientes que presentan estos signos son muchos menores que los anteriormente comentados. A continuación, se citan algunos:

- **Signo de Lheritte:** Se presenta en aquellos pacientes con lesiones desmielinizantes en la médula cervical. No es específico de EM, ya que se puede observar en mielopatías inflamatorias. Es una sensación de calambre eléctrico descendiendo por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello. Es de duración breve (segundos) y también se puede difundir a las extremidades o hombros. Se presenta en un 40% de los pacientes en las fases iniciales con predominio inflamatorio (Treviño-Frenk et al., 2015).

- Neuralgia del trigémino: es un tipo de cefalea o dolor facial que se presenta como dolor paroxístico agudo. Es relativamente frecuente durante el curso de la enfermedad y tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente (Treviño-Frenk et al., 2015).
- Fenómeno de Uhthoff: este fenómeno no es exclusivo en EM, también se puede encontrar en enfermedades desmielinizantes como es el caso de la enfermedad de Devic (neuromielitis óptica; caracterizada por ataques de neuritis óptica). Consiste en una disfunción neurológica transitoria, estereotipada, de corta duración y reversible. Dentro de este fenómeno se afectan parámetros neurofisiológicos como la fuerza, la marcha, el sistema visual... siendo la fatiga una manifestación muy común (Treviño-Frenk et al., 2015).

En función del perfil temporal de los brotes y la progresión, la EM se puede subdividir en diferentes tipos clínicos como se muestra en la figura 10 (Martinez-Altarriba et al., 2015a; Pericot and Montalbán, 2015; Lo Sasso et al., 2019). Encontramos cuatro subtipos:

- *EM Recidivante- remitente (EMRR)*: representa al 85% de los pacientes. Las crisis se alargan varios días incluso semanas (brotes definidos). Se pueden observar periodos estables intercríticos (Figura 10A).
- *EM progresiva secundaria (EMPS)*: se produce de forma secundaria a la anterior después de 10 años de enfermedad donde el 50% de los pacientes que presentaban brotes EM recidivante- remitente pasan a tener este tipo de brote. Se caracteriza porque se va instaurando la afectación mielínica de forma permanente con deterioro continuo (Figura 10B).
- *EM Progresiva primaria (EMPP)*: la evolución desde el inicio es progresiva, constante con ausencia de decadencia. No aparecen brotes y la incapacidad aparece de forma temprana y se caracteriza por presentarse más en hombres a la edad de los 40 aproximadamente. Representa el 15% de los pacientes con EM (Figura 10C).
- *EM Progresiva- recidivante (EMPR)*: se manifiesta igual que la progresiva primaria, pero se registran brotes superpuestos al deterioro continuo. Muy infrecuente (Figura 10D).

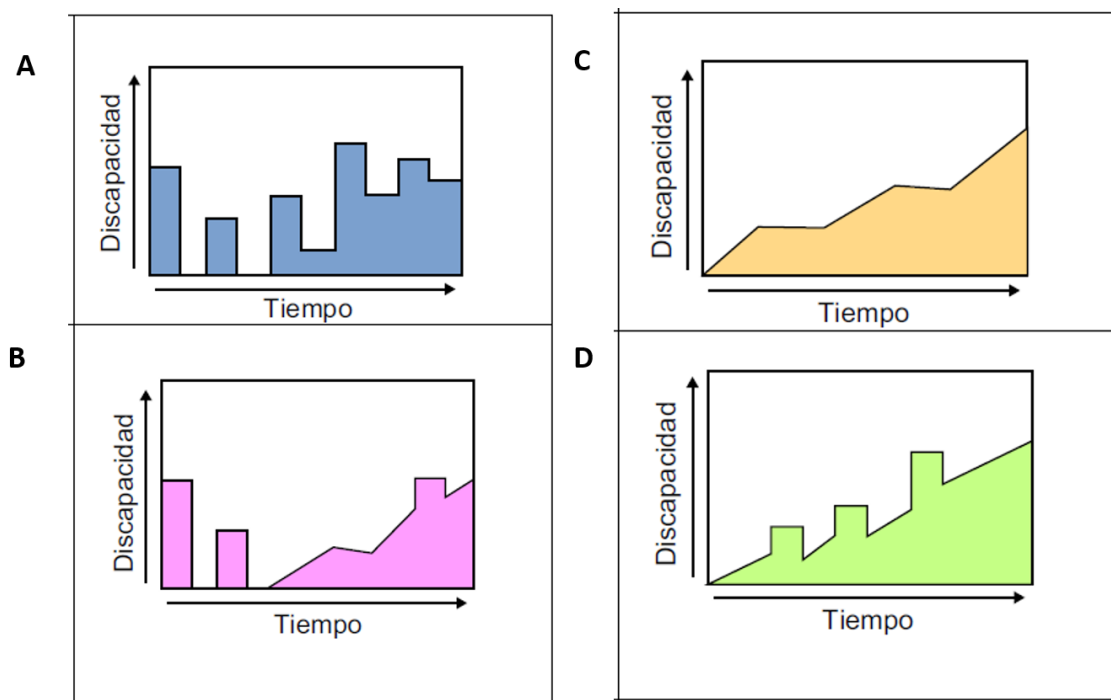


Figura 10. Variantes en la evolución de la EM. A. EM Recidivante- remitente. B. EM Progresiva secundaria. C. EM Progresiva primaria. D. EM Progresiva- recidivante (Martinez-Altarriba et al., 2015a).

4.3. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos han variado desde las primeras descripciones de Schumacher en 1965 (Schumacher et al., 1965), los de Poser en 1983 (Poser et al., 1983) hasta los actuales utilizados desde 2001 que corresponden a los criterios de McDonald. Estos últimos fueron modificados posteriormente en el año 2005 y 2010 (McDonald et al., 2001; Ömerhoca et al., 2018; Lo Sasso et al., 2019).

Los **criterios clínicos de Schumacher** para el diagnóstico de EM asociaban la historia natural de la enfermedad y una serie de hallazgos clínicos (Schumacher et al., 1965). Los seis criterios a través de los que se pretendía identificar a los pacientes para posteriores estudios clínicos eran (Agudelo, 2011; Múnera, 2008):

- Anormalidad objetiva en el examen neurológico del SNC.
- Evidencia clínica de dos o más lesiones separadas en el SNC.
- Compromiso de la sustancia blanca.
- Compromiso del neuroeje:
 - a) Dos o más brotes separados, de más de 24h cada uno y separados un mes
 - b) Progresión lenta o escalonada durante al menos 6 meses
- Paciente entre 10 y 50 años de edad al inicio de los síntomas.
- Síntomas y signos no pueden ser debidos a otra enfermedad.

Más tarde en 1983, **Poser** et al, publicaron en *Annals of Neurology* cuatro variaciones diagnósticas que están vigentes actualmente y con un lenguaje común para muchas investigaciones a nivel mundial (Tabla 1). Dentro de estos nuevos criterios diagnósticos se incluyó el análisis del LCR, así como el uso de potenciales evocados visuales. Simplificando, tras los nuevos criterios de Poser la esclerosis se dividió en 4 categorías diagnósticas que se muestran en la tabla 1 atendiendo a: i) las evidencias clínicas, ii) las evidencias paraclínicas iii) la presencia de brotes, iv) la presencia de bandas oligoclonales (BOC) o secreción intratecal de IgG en el LCR (Poser et al., 1983).

Para que podamos entender mejor estos criterios diagnósticos a continuación se describen los conceptos más importantes. Podemos considerar *brote* a la aparición de síntomas de disfunción neurológica nuevos o el empeoramiento de algunos previos que aparecen al menos 30 días después del inicio del brote previo y que presentan más de 24h de duración. Cuando hablamos de *evidencia clínica* de una lesión nos referimos a la presencia de algún signo clínico anormal durante la exploración neurológica. Por otro lado, la *evidencia paraclínica* no es más que una demostración de una lesión en el SNC, con o en ausencia de signos o síntomas.

CATEGORIA	BROTOS	EVIDENCIA CLINICA	EVIDENCIA PARACLINICA	LCR: Ig/BOC
Esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD)				
EMCD 1	2	2		
EMCD2	2	1	1	
Esclerosis múltiple definida con apoyo de laboratorio (EMDAL)				
EMDAL 1	2	1	ó 1	+
EMDAL 2	1	2		+
EMDAL 3	1	1	y 1	+
Esclerosis múltiple clínicamente probable (EMCP)				
EMCP 1	2	1		
EMCP 2	1	2		
EMCP 3	1	1	y 1	
Esclerosis múltiple probable con apoyo de laboratorio (EMPAL)				
EMPAL	2			+

Tabla 1. Variaciones diagnósticas de Poser. Modificado de Pericot and Montalbán, 2015.

El **diagnóstico actual** de la EM se hace en base a los criterios diagnósticos de McDonald. Hace ya casi una década del uso de estos criterios permitiendo su utilización tanto para el diagnóstico clínico como para la investigación. En este tipo de diagnóstico la diseminación espacial y temporal cobran importancia y las nuevas pruebas diagnósticas con imagen como la resonancia magnética (RM) son fundamentales. La diseminación espacial hace referencia a la afectación de

diferentes regiones del SNC y la diseminación temporal a la afectación en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. Por lo tanto, los criterios de McDonald, desarrollados por el Panel Internacional sobre el Diagnóstico de la EM, incluyen criterios: clínicos, de laboratorio y de RM. Estos criterios son sensibles y específicos para el diagnóstico definitivo de EM y el uso de estos criterios ha conducido a un diagnóstico más temprano (Agudelo, 2011). En 2005, se revisaron en Ámsterdam los criterios de McDonald con la idea de clarificar y simplificar las nuevas evidencias respecto a la diseminación temporal, resaltar la importancia de las lesiones espinales, simplificar el diagnóstico de la forma primaria progresiva eliminando el requisito del BOC y ayudar a diagnosticar los síndromes desmielinizantes aislados (SDA) y formas tempranas (Agudelo, 2011; McDonald et al., 2001; Múnera, 2008; Polman et al., 2011).

Los criterios diagnósticos de McDonald de la EM más actualizados se encuentran resumidos en la tabla 2:

<i>Ataque clínico</i>	<i>Número de lesiones con hallazgo clínico objetivo</i>	<i>Requisitos para el diagnóstico de la EM</i>
>2	>2	Ninguna
>2	1 (una lesión de un área diferente del SNC que claramente indica el ataque previo)	Ninguna
>2	1	Un nuevo ataque que afecte a una región distinta del SNC o diseminación espacial demostrada por RM
1	>2	Diseminación en tiempo demostrado por RM o BOC (+) en LCR
1	1	Diseminación en espacio y tiempo demostrado por nuevos ataques en regiones distintas del SNC o Diseminación en espacio demostrada por RM y un nuevo ataque que afecta a otra área del SNC o Diseminación en tiempo por RM y BOC (+) en LCR

Tabla 2. Criterios mcdonal 2017 para el diagnóstico EM. Modificado de Ömerhoca et al., 2018.

4.4. Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz que frene completamente la evolución de la EM ni se dispone de tratamiento efectivo frente a las lesiones ya establecidas. Llegado a esto, lo mejor sería iniciarlo inmediatamente tras su detección para prevenir posibles discapacidades irreversibles. Sin embargo, el pronóstico ha mejorado mucho en los últimos años y el objetivo principal del tratamiento es prevenir la discapacidad, reducir la frecuencia, la gravedad y duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad (Dominguez-Moreno et al.,2012). El tratamiento ideal sería aquel que proporciona muchos beneficios y pocos efectos secundarios. El tratamiento podemos dividirlo en cuatro grupos de los que vamos hablar a continuación más detalladamente.

- a) Tratamiento de las exacerbaciones o brotes
- b) Tratamiento sintomático
- c) Tratamiento modificador de la enfermedad
- d) Tratamiento rehabilitador

4.4.1. Tratamiento de las exacerbaciones o brotes

Este tratamiento se base en corticoides, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y plasmaféresis. Los de primera línea son los corticoides y se administran de la siguiente manera:

- Administración intravenosa 1-2g de corticoides durante un periodo de 3-7días
- Se continúa el tratamiento con una dosis oral de prednisona durante otros 13 días (los primeros 4 días: 200 mg, los siguientes 4: 100 mg y luego reduciendo la dosis 20 mg diarios hasta su retirada) (Dominguez-Moreno et al.,2012).

Los corticoides y la ACTH se utilizan en los ataques ya que limitan la producción de citoquinas inflamatorias y destruyen los linfocitos activados.

La plasmaféresis es una alternativa terapéutica cuando los pacientes presentan una EM agresiva y no responden al tratamiento. Consiste en eliminar del plasma los agentes agresivos antiinflamatorios causantes de la EM. Actualmente hay pocos resultados y solo se hace uso de ello en casos individuales donde hay brotes graves de EM resistentes al tratamiento con corticoides o donde las formas progresivas provocan un aumento de la discapacidad a pesar del tratamiento.

4.4.2. Tratamiento sintomático

La importante repercusión en la calidad de vida que acarrear los síntomas asociados a los brotes de EM lleva a los pacientes al consumo de más medicamentos. Seguidamente en la tabla 3 se muestran algunos de los fármacos más usados para el manejo de los síntomas de EM.

NOMBRE GENÉRICO	USO EN LA EM
ALPROSTADIL	Disfunción eréctil
AMANTADINA	Fatiga
AMITRIPTILINA	Dolor (disestesias)
BACLOFENO	Espasticidad
CARBAMAZEPINA	Dolor (neuralgia del trigémino)
CLONAZEPAM	Dolor, espasticidad
DESMOPRESINA	Disminución producción de orina
DIAZEPAM	Espasticidad
FLUOXETINA	Depresión, fatiga
GABAPENTINA	Dolor, disestesias, espasticidad
IMIPRAMINA	Disfunción vesicular, dolor
FENITOÍNA	Dolor (parestias)
SERTRALINA	Depresión, ansiedad
SILDENAFILO	Disfunción eréctil

Tabla 3. Fármacos usados para el manejo de síntomas en la EM. Modificado de Dominguez-Moreno et al., 2012.

4.4.3. Tratamiento modificador de la enfermedad

El principal objetivo de este tratamiento es retrasar y prevenir el número de brotes, sus secuelas y la evolución de la enfermedad. Solo tienen efecto sobre el proceso inflamatorio. Son muy eficaces en EM recidivante- remitente y EM progresiva secundaria. En función del curso clínico de la enfermedad usaremos unos fármacos u otros.

- La *EM recidivante-remitente* cuenta con un arsenal de fármacos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Entre estos fármacos destacan los de primera línea: Interferones (Betaferon®, Avonex®, Rebif®), Acetato de glatiramer (Copaxone®), Teriflunomida (Aubagio®). Cuando el inicio es agresivo se podrían usar: dimetilfumarato (Tecclidera®), Natalizumab (Tysabri®), Fingolimod (Gilenya®), Alemtuzumab (Lemtrada®) y de forma opcional Azatioprina (Imurel®) (Baecher-Allan et al., 2018; Merino, 2014). En los casos de *EM recidivante- remitente* con respuesta inadecuada (fracaso 1ª línea) se utilizan: Natalizumab (Tysabri®), Fingolimod (Gilenya®), Alemtuzumab (Lemtrada®), Mitoxantrona (Novantrone®) (Baecher-Allan et al., 2018; Merino, 2014).

- La *EM progresiva secundaria con brotes* se trataría con interferones β (Betaferon®, Rebif®) o Mitoxantrona (Novantrone®) cuyo uso está restringido (Baecher-Allan et al., 2018; Merino, 2014). Para el tratamiento de la EM progresiva secundaria sin brotes o de la EM progresiva primaria no hay medicamentos aprobados actualmente (Baecher-Allan et al., 2018; Merino, 2014).

A continuación, se comentará un poco acerca de los principales fármacos utilizados:

- **Interferones β y Acetato glatiramer:** son los fármacos de primera línea. Ambos fármacos tienen actividad antiproliferativa e inmunomoduladora (modulan los procesos inmunes). Han demostrado una reducción significativa del número de recaídas y su indicación se base principalmente en la reducción de las recaídas de la EMRR. Para su administración la enfermedad debe ser activa. El acetato de glatiramer ha manifestado retrasar la acumulación de discapacidad (Babaesfahani and Bajaj, 2019; Baecher-Allan et al., 2018).
- **Teriflunomida (Aubagio®):** además de su autorización para la EM también está autorizado en España para la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. Es un inhibidor de la síntesis de pirimidina con actividad antiproliferativa de los linfocitos T y B. Se utiliza en primera línea o como reemplazo de otros medicamentos del mismo nivel. Reduce la tasa de recaídas anuales de la EMRR (De Lorenzo-Pinto et al., 2013; Scott, 2019).
- **Dimetilfumarato (Tecclidera®):** derivado del ácido fumárico. Se usa en la EM porque desvía la respuesta inmunitaria proinflamatoria en antiinflamatoria. Actualmente se está usando en el tratamiento de la psoriasis. Reduce la tasa de recaídas anuales de la EMRR (Baecher-Allan et al., 2018).
- **Natalizumab (Tysabri®):** fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la EM. Actúa reduciendo la inflamación y por lo tanto la desmielinización. Se utiliza en EMRR de 2ª línea cuando no responden a otros tratamientos o no toleran otros tratamientos o incluso en formas agresivas desde el inicio. Reduce la tasa de recaídas anuales de la EMRR (Baecher-Allan et al., 2018; De Lorenzo-Pinto et al., 2013).
- **Fingolimod (Gilenya®):** fue el primer fármaco oral comercializado en España para el tratamiento de la EM. La gran ventaja que aporta es que actúa redistribuyendo los linfocitos y no los destruye, actúa como antiinflamatorio y como neuroprotector. Se utiliza en EMRR

de 2ª línea cuando no se responden a los tratamientos de elección o cuando el inicio es agresivo (Baecher-Allan et al., 2018; De Lorenzo-Pinto et al., 2013).

- **Alemtuzumab** (Lemtrada®): anticuerpo monoclonal humanizado. A largo plazo reduce los niveles de linfocitos T, LB, NK y monocitos (efecto citotóxico). Presenta mayor eficacia en pacientes con EMRR reduciendo el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad y reduciendo la tasa anual de recidivas en comparación con IFN- β -1ª subcutáneo (De Lorenzo-Pinto et al., 2013).
- **Azatioprina** (Imurel®): actúa contra los metabolitos de la purina presentando un beneficio tras tres y seis meses desde el inicio del tratamiento. Se utiliza como alternativa de 2ª línea cuando no son bien tolerados los de primera línea. A pesar de poder reducir la tasa de brotes no hay aún eficacia científica para evitar la progresión de la discapacidad (Hutchinson, 2011).
- **Mitoxantrona** (Novantrone®): fue el primer fármaco autorizado como tratamiento de 2ª línea en la EMRR cuando no hay respuesta a los inmunomoduladores y los brotes y lesiones cerebrales permanecen activas. Reduce la tasa de recaídas anuales y progresión de la enfermedad en el empeoramiento clínico de EMRR y EMPS (De Lorenzo-Pinto et al., 2013).

Ante los efectos secundarios asociados a la inyección como ocurre en los tratamientos de primera línea, se han estado desarrollando fármacos orales además del fingolimod mencionado anteriormente, y que han sido comercializados recientemente. Entre ellos podemos destacar la *Cladribina*.

- **Cladribina**: es un análogo clorado de las purinas que produce depleción linfocitaria lo cual induce a una reducción de la actividad inflamatoria de la enfermedad. Lo destacable es que atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que estaría indicado en EMRR. Ha demostrado una gran reducción de los brotes con una disminución progresiva de la discapacidad y una caída de actividad antiinflamatoria (Baecher-Allan et al., 2018).

El cambio de un medicamento de primera línea por otro de segunda se llama *escalado terapéutico*. Se realiza siempre y cuando las opciones terapéuticas de primera línea no presenten respuesta alguna, siempre en monoterapia sin utilizar ningún fármaco de primera línea con la idea de buscar el máximo equilibrio riesgo/beneficio (García Merino et al., 2010). A continuación, se muestra un algoritmo (Figura 11) de escalado terapéutico.

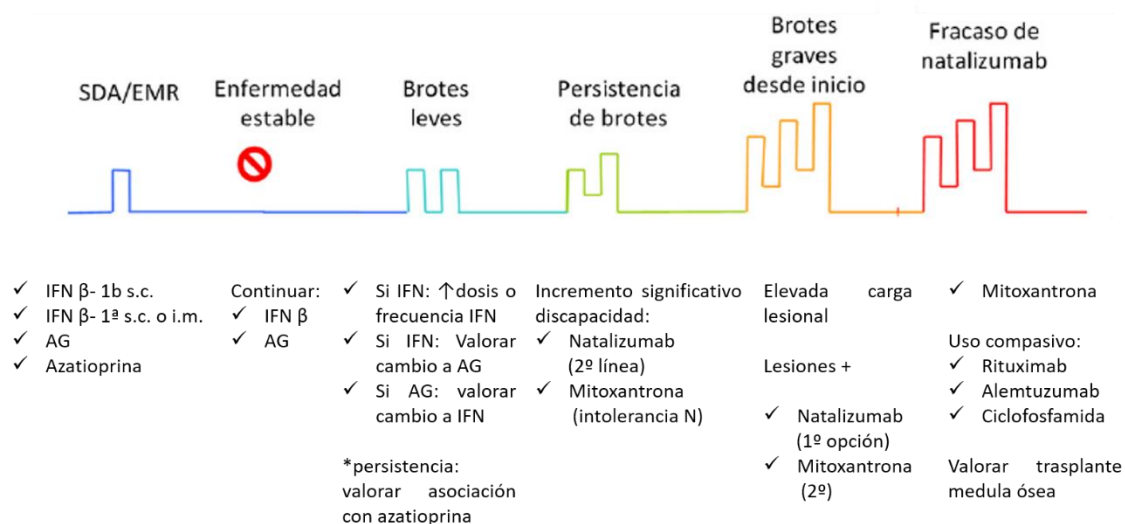


Figura 11. Propuesta de escalado terapéutico en la EM. Modificado de García Merino et al., 2010.

4.4.4. Tratamiento rehabilitador

Este tratamiento tiene como objetivo ayudar a las personas discapacitadas a conseguir su máximo nivel de funcionalidad y a integrarse en la sociedad. Los servicios de rehabilitación suelen ser multidisciplinares enfocados a una rehabilitación integral siendo algunos de los servicios integrantes: fisioterapia, logopedia, psicología, trabajo social y enfermería.

La rehabilitación es fundamental dado su gran beneficio tanto a nivel físico como psicológico. Además de mejorar el estado general del paciente previene complicaciones y retrasa la evolución de la discapacidad. Es fundamental adaptar el entorno social y laboral del paciente para alcanzar las capacidades óptimas en las distintas etapas de la enfermedad (Martínez-Altarriba et al., 2015b).

4.5. Embarazo y EM

La EM es una enfermedad neurológica muy frecuente en personas jóvenes con edad de formar una familia sobre todo en mujeres. Cerca del 20% de estas mujeres experimenta su primer embarazo después del inicio de esta enfermedad. En un principio se consideró que el hecho de tener EM conllevaría a un incremento de la tasa de abortos espontáneos, malformaciones fetales e incluso complicaciones durante el embarazo. Sin embargo, numerosos estudios demuestran que la incidencia no cambia respecto a la población general (Dwosh et al., 2003). También durante el embarazo se modifica la tasa anual de brotes con una disminución en la incidencia durante el segundo y tercer trimestre y un aumento durante los primeros tres meses tras el parto (Langer-Gould, 2019; Vergara, 2014). Un estudio en una cohorte de 153 mujeres con EM realizado por Runmarker y Andersen comparó el riesgo de iniciar un brote entre

personas embarazadas y no embarazadas, hallando que las embarazadas tenían menos brotes y menos discapacidad (Runmarker and Andersen, 1995).

La EM está relacionada con una respuesta Th1 (pro- inflamatoria). Los mecanismos son desconocidos, pero sabemos que el estado inmunosupresor hace que el feto produzca factores solubles tales como hormonas, calcitriol, corticoides... que estimulan una reducción de las citoquinas proinflamatorias alterando la respuesta Th1 (pro- inflamatoria) a Th2 (anti-inflamatoria). La inhibición de la respuesta Th1 (Figura 12) está relacionada con la menor actividad de la enfermedad durante el embarazo y muy vinculada con la aparición de brotes durante el primer trimestre postparto puesto que la respuesta pro- inflamatoria vuelve a su estado basal. El calcitriol parece tener un efecto protector ya que inhibe a las células T helper (células Th), la producción de citoquinas y la proliferación de linfocitos. Esta vitamina se eleva durante el primer trimestre de embarazo siendo máximo en el tercer trimestre, y luego se reducen sus niveles en el posparto aumentando los brotes de la enfermedad (Langer-Gould, 2019; Midaglia and Muñoz, 2011; Vergara, 2014).

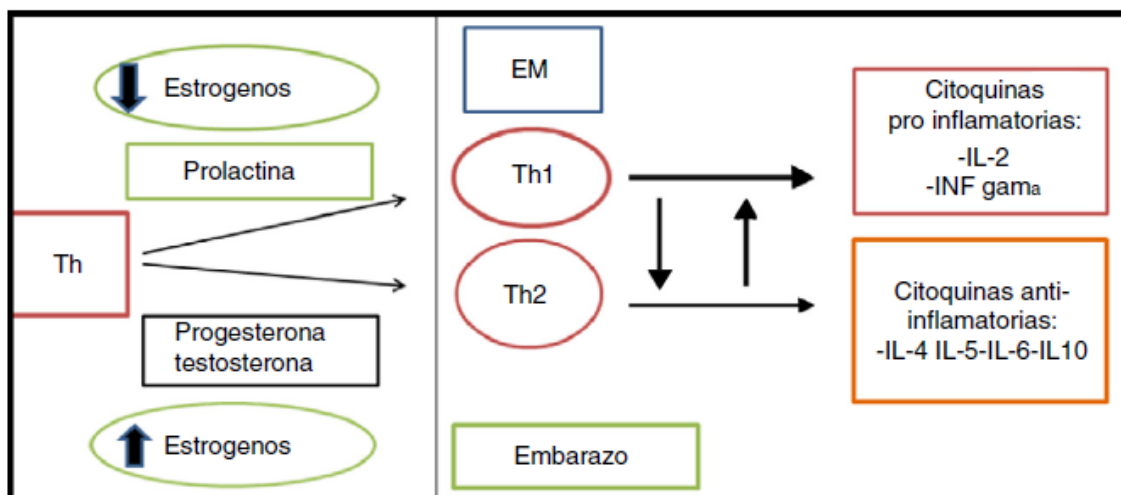


Figura 12. Respuesta inmune en el embarazo. El feto estimula la reducción de las citoquinas proinflamatorias invirtiendo la respuesta Th1 a Th2. Tomado de Vergara, 2014.

En general, la EM no tiene efectos sobre la fertilidad, el feto ni el parto. Sin embargo, parece que hay una mayor cantidad de pacientes que presentan un parto por cesárea y un peso menor en el recién nacido. Tampoco se han demostrado efectos adversos a largo plazo en el recién nacido (Vergara, 2014). La recomendación ideal siempre es realizar una planificación familiar adecuada en los pacientes con esta patología y si se decide buscar quedarse embarazada suspender la terapia con al menos tres meses antes de la concepción.

A los pacientes les inquieta la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos, concretamente a las mujeres, y si el tratamiento tuviese algún efecto nocivo sobre el desarrollo de la gestación y la salud del bebé. Sabiendo que los factores predisponentes de la enfermedad son tanto ambientales como genéticos, lo que se transmite al bebé sería una “predisposición” y no la enfermedad en sí. Este riesgo se elevaría en un 3% en familiares de primer grado y hasta un 38% en gemelos univitelinos (Dyment et al., 2004).

4.5.1. Tratamiento de la EM durante el embarazo

La experiencia de los estudios preclínicos en modelos animales y la recomendación de la OMS, indica que los tratamientos utilizados para modificar la evolución de la enfermedad son clasificados la mayoría dentro del grupo C de la OMS, excepto el Acetato de Glatiramero, que forma parte del grupo B. Los inmunosupresores entran en diferentes categorías. Lo aconsejable sería poner medidas anticonceptivas durante la administración del tratamiento o interrumpir el tratamiento a la hora de planear una concepción. En la mayoría de los casos los embarazos no son programados y existen riesgos aun no notables relacionados con la exposición de la terapia farmacológica (tabla 4).

A

TRATAMIENTO DE EM Y REPRODUCCIÓN. CLASIFICACIÓN POR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

A	Estudios controlados no han demostrado riesgo fetal
B	Estudios animales no muestran riesgo fetal, y estudios humanos no controlados, tampoco
C	No existen estudios adecuados en humanos ni en animales, o hay efectos adversos fetales en animales, pero no en humanos
D	Existe evidencia de riesgo fetal en humanos, pero los beneficios justifican el riesgo
X	El riesgo fetal aprobado supera los beneficios

B

CATEGORIAS

B	C	D	X
Copaxone	Interferones Baclofeno Amantidina Carbamazepina Fluoxetina	Azatioprina Ciclofosfamida BZD Fenitoína	Metotrexato

Tabla 4. Tratamiento de EM y reproducción. A. Clasificación por la FDA. B. Riesgo de fármacos utilizados en la EM según FDA. Fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento modificador de la evolución y sintomático. Modificado de Midaglia and Muñoz, 2011.

Debido a la falta de conocimiento de los efectos que tendrían los fármacos modificadores de la enfermedad sobre el feto esta desaconsejado su administración (Cuello et al., 2017). Los brotes durante el embarazo podrían llevar a la utilización de los corticoides, pertenecientes a la categoría B, por lo que habría que estudiar su utilidad o no en función de cómo afectaría a la madre y al feto ya que podrían aparecer nuevos riesgos asociados como diabetes o hipertensión (Saéz and Fuentes, 2010). Los interferones no atraviesan la placenta, pero al tener propiedades abortivas está desaconsejado su uso. Tampoco se sabe aún si se excreta por la leche materna o no por lo que su uso no está recomendado. El acetato de glatiramer no atraviesa la placenta y quizás sea compatible con la lactancia. El natalizumab, anticuerpo monoclonal, atraviesa la placenta en el segundo y tercer trimestre del embarazo por lo que su uso tampoco está aconsejado ni en el proceso de gestación ni en la lactancia.

A continuación, se muestra una tabla acerca de las recomendaciones terapéuticas para pacientes con EM (Tabla 5).

Planificación del embarazo Suspendir el acetato de glatiramer, β - IFN y natalizumab 2 meses antes Suspendir fingolimod 3 meses antes Suspendir mitoxantrone 6 meses antes
Crisis durante el embarazo Metilprednisolona todo el embarazo
Post parto Metilprednisolona
Lactancia Enfermedad previa poco activa Lactancia estricta y reiniciar terapia a los 3-6 meses Enfermedad previa activa Suspendir lactancia y reiniciar terapia

Tabla 5. Recomendaciones terapéuticas para pacientes con EM en el embarazo. Modificado de Vergara, 2014.

Una vez llevado a cabo el parto, el reinicio del tratamiento se puede llevar a cabo inminentemente tras el parto, sin efectuar la lactancia materna en aquellas pacientes con enfermedad activa previa. Por otro lado, por el aumento de las recaídas después del parto, lo recomendable es la administración de metilprednisolona o Ig y llevar a cabo la lactancia ya que no tiene efecto sobre este hecho (Vergara, 2014).

5. CONCLUSIONES

- La EM es una enfermedad autoinmune crónica del SNC globalizada, no exclusiva de países desarrollados, y a día de hoy presenta un notable aumento tanto en la incidencia como en la prevalencia.
- Las mujeres de raza blanca en edad fértil son las más afectadas, edad en la que empiezan a observarse los primeros síntomas siendo su diagnóstico más posterior.
- La etiología es multifactorial y hay muchas incógnitas acerca de ello, no obstante, hay que destacar que el factor genético, el ambiental (el humo del tabaco) y la deficiencia de la vitamina D contribuyen de manera notable en este hecho.
- Las subpoblaciones de células T-CD4+ y T-CD8+ juegan un papel primordial en la patogénesis de la esclerosis múltiple.
- La clínica varía entre unos pacientes y otros en función de la zona que esté afectada del SNC y se manifestara por tanto con unos síntomas o signos diferentes destacando la neuritis óptica y el síndrome del tronco cerebral.
- Los criterios diagnósticos utilizados hoy en día, criterios de McDonald, engloban pruebas clínicas, de laboratorio y técnicas de imagen.
- No hay tratamiento curativo para la EM, pero una detección temprana de los síntomas ayuda a mejorar mucho su pronóstico.
- Se disponen actualmente de 4 tipos de terapias: tratamiento de brotes (corticoides principalmente); tratamiento sintomático (encontramos una amplia gama de fármacos destinados a mejorar la calidad de vida que acarreen los diferentes síntomas); tratamiento modificador de la enfermedad (los fármacos de primera línea son el IFN- β y el acetato de glatiramer) y, por último, el tratamiento rehabilitador (retrasar la evolución de la enfermedad y mejorar las discapacidades de los pacientes).
- El embarazo no está contraindicado en mujeres con EM, e incluso se han encontrado efectos beneficiosos. Aun así, se recomienda suspender el tratamiento hasta después del parto ya que los fármacos inmunomoduladores pueden tener efectos nocivos sobre el feto.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agudelo LFG. Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple. Una revisión desde Charcot hasta los nuevos criterios de McDonald. (Spanish). Diagnostic Criteria Mult Sclerosis, a Rev from Charcot until McDonald Criteria 2011; 30:76.
- Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. Neurosciences (Riyadh) 2015;20: 329–335.
- Alkass K, Brundin L, Yeung MSY, Bergmann O, Zdunek S, Bernard S, et al. Dynamics of Oligodendrocyte Generation and Myelination in the Human Brain. Cell 2014; 159:766–774.
- Almeida RG, Lyons DA. On Myelinated Axon Plasticity and Neuronal Circuit Formation and Function. J Neurosci 2017; 37:10023-10034.
- Babaesfahani A, Bajaj T. Glatiramer. StatPearls (Internet) 2019.
- Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Neuron 2018; 97:742–768.
- Boullerne AI. The history of myelin. Exp Neurol 2016; 283:431–445.
- Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME, Clave P, Issue S, O’Gorman C, Lucas RM, et al. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. Int J Mol Sci 2018; 5:11718–11752.
- Chen JE, Glover GH. Demyelination as a rational therapeutic target for ischemic or traumatic brain injury. HHS Public Access 2016; 25:289–313.
- Cuello JP, Martínez Ginés ML, Martín Barriga ML, de Andrés C. Esclerosis múltiple y embarazo: estudio unicéntrico prospectivo y comparativo. Neurología 2017; 32:92–98.
- De Lorenzo-Pinto A, Rodríguez-González CG, Ais-Larigoitia A. Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple. Med Clin (Barc) 2013; 140:76–82.
- De Robertis E. Cellular Mechanism of Myelination in the Central Nervous System. J Cell Biol 2004; 4: 651–658.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 2015; 15:545–558.
- Domínguez-Moreno R, Esponda MM, Lorena N, Echazarreta R, Olan Triano R, Gutierrez Morales JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2012; 55:26–35.
- Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling for MS: a rationale. Int MS J 2003; 10:52–59.

- Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3:104–110.
- García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: Escalado terapéutico. *Neurología* 2010; 25:378–390.
- González JM, Toro J, Asociado P. The neuroglia in the immune response of the nervous central system. *Acta Neurol Colomb* 2007; 23:25-30.
- Hassen GW, Bhardwaj N. Bilateral Internuclear Ophthalmoplegia in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2013; 368: e3.
- Hirrlinger J, Nave K-A. Adapting brain metabolism to myelination and long-range signal transduction. *Glia* 2014; 62:1749–1761.
- Hutchinson M. Introducción a los tratamientos farmacológicos en la Esclerosis múltiple. En *Tratamientos Farmacológicos en la EM*. Edición 18. Cambridge, Reino Unido. Cambridge Publisher LTD; 2011. 4-26.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology* 1979; 29:1228–1235.
- Langer-Gould A. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum* 2019; 25:773-792.
- Langer-Gould A, Lucas RM, Xiang AH, Wu J, Chen LH, Gonzales E, et al. Vitamin d-binding protein polymorphisms, 25-hydroxyvitamin d, sunshine and multiple sclerosis. *Nutrients* 2018; 10:4–6.
- Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Bellia C, Ciaccio M. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina* 2019; 55: 245-250.
- Medicina (Kaunas). 2019 Jun 4;55(6). pii: E245. doi: 10.3390/medicina55060245.
- Lucas RM, Ponsonby A-L, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor B V., et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011; 76:540–548.
- Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *Semergen* 2015a; 41:261–265.
- Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen* 2015b; 41:324–328.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121–127.

- Merino JAG. Tratamiento actual de la esclerosis múltiple. Med Clin (Barc) 2014; 143:19–22.
- Midaglia L, Muñoz D. Embarazo y esclerosis múltiple. Rev Española Escler Mult 2011; 20:5–13.
- Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. Autoimmun Rev 2014.
- Múnera JL. Diagnóstico en esclerosis múltiple: pasado y presente. Acta Neurol Colomb 2008; 24:81–90.
- Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. Noro Psikiyatr Ars 2018; 55:1–9.
- Organization WH. Atlas: multiple sclerosis resources in the world. Ginebra, Suiza. WHO Library Publication: 2008.
- Pericot I, Montalbán X. Esclerosis Múltiple. Medicina Integral 2015; 38:18–24.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69:292-302.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13:227–231.
- Purves D. Neurociencia. 3^{era} Edición. Madrid, España. Panamericana; 2006.
- Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. Med Clin (Barc) 2014; 143:3-6
- Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. Brain 1995;118: 253-261.
- Sáez M. D, Fuentes S. P. Neurología y embarazo. Rev Chil Neuropsiquiatr 2010; 48:279–291.
- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann n y acad sci 1965; 122:552-568.
- Scott LJ. Teriflunomide: A Review in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Drugs 2019; 79:875-886.
- Silverthorn DU. Fisiología Humana: Un enfoque integrado. 6 Edición. Madrid, España. Ed. Panamericana; 2013.
- Stanfield CL. Principios de fisiología humana. Madrid, España. Pearson Educación; 2007.

- Teniente-Serra A, Ramo-Tello C, Martinez-Caceres EM. Immunomonitoring Lymphocyte Subpopulations in Multiple Sclerosis Patients. Codon Publications; 2017.
- Toro J. Y. Enfermedades Desmielinizantes. Ed. McGraw-Hill Interamericana, SA; 2000.
- Treviño-Frenk RI, Flores J, Vidaltamayo R. Síntomas transitorios en esclerosis múltiple Transient symptoms in multiple sclerosis 2015;16:26–38.
- Va J, Filippini G, C DP, Gv A, Ew R, Whamond L, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. Intervention Review 2018; 9:1-66.
- Vergara E. F. Esclerosis múltiple y embarazo. Rev Med Chil 2014; 142:675–676.
- Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. Ther Adv Neurol Disord 2012; 5:13.
- Zahoor I, Haq E. Vitamin D and Multiple Sclerosis: An Update. Codon Publications; 2017.